



| | |
|--------------|---|
| Title | 腎細胞癌におけるIL 6の役割およびTocilizumab（抗IL 6受容体抗体）とinterferon との併用投与による癌増殖能の抑制効果についての検討(内容・審査結果要旨) |
| Author(s) | 小黒, 俊樹 |
| Citation | |
| Issue Date | 2014-03-25 |
| URL | http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/612 |
| Rights | |
| DOI | |
| Text Version | none |

論文内容要旨

| | |
|---|--|
| しめい 氏名 | おぐろ としき 小黒 俊樹 |
| 学位論文題名 | 腎細胞癌における IL-6 の役割及び Tocilizumab (IL-6 受容体抗体) と interferon- α (IFN- α) との併用療法による癌増殖能の抑制効果についての検討 |
| <p>【目的】進行性腎細胞癌における治療は分子標的薬の登場により治療の転換期を迎えた。肺転移のみの症例には有害事象の少ない IFN 治療が選択されているが、IFN 抵抗性腎細胞癌を示す症例も多い。当講座では IFN 抵抗性のメカニズムとして SOCS3 の発現が IFN シグナルの不活化に関与している事を報告してきた。SOCS3 は IL-6 等の炎症性サイトカインから発現・誘導される。そこで、本研究では腎細胞癌の SOCS3 発現に IL-6 が関与するか否かを実験的に明らかにし、IL-6 受容体抗体を用い SOCS3 の発現抑制更には IFN 抵抗性の解除を試みた。</p> <p>【方法】腎癌細胞株は 786-O、ACHN、3TKB、4TKB、Caki-2 を用いた。SOCS3、IL-6 mRNA の発現を RT-PCR にて定量した。ELISA 法にて腎癌細胞からの IL-6 産生濃度を測定した。IL-6 産生の最も少なかった細胞株と多かった細胞株に対し、それぞれ遺伝子組み換え型 IL-6 と IL-6 受容体抗体を加えた際の細胞増殖能について評価した。SOCS3、STAT1、STAT3、ERK の発現・活性化を RT-PCR 法、WB 法にて検討した。ヌードマウスを用いて生体内における薬剤の効果も検討した。</p> <p>【結果】各細胞株で SOCS3-mRNA と IL-6 産生能に相関関係が認められた。SOCS3-mRNA の高発現した 786-O の IL-6 濃度 ($152 \pm 28 \text{ pg/ml}$) は、SOCS3-mRNA の低発現であった ACHN の IL-6 濃度 ($51 \pm 6 \text{ pg/ml}$) と比較して有意に IL-6 を産生しており、この 2 つの細胞株で検討を行った。ACHN に IL-6 を加えると IFN 単独療法と比較して SOCS3 mRNA の発現が増加し、STAT-1 のリン酸化が減弱かつ ERK のリン酸化が亢進した。IL-6 受容体抗体を用いて 786-O の IL-6 のシグナル伝達をブロックした時、IFN 単独療法と比較して SOCS3-mRNA の発現が抑制され、STAT1 のリン酸化が亢進かつ STAT3、ERK のリン酸化が減弱した。786-O では IL-6 受容体抗体と IFN との併用療法により細胞増殖試験で細胞増殖能の抑制効果を認めた。また、ACHN では IL-6 を加えると細胞増殖能が亢進した。生体内においても生体外の結果を反映するように併用療法群で有意に細胞増殖抑制効果が認められ、組織学的にも併用療法群では腫瘍増殖抑制効果が確認された。</p> <p>【考案】本研究により腎癌細胞では SOCS3 は IL-6 から誘導発現され、腫瘍増殖に関与していることが示された。IFN に IL-6 受容体抗体を併用することで SOCS3 の発現が抑制され、IFN 抵抗性腎細胞癌の IFN 感受性を回復させた。今後、IFN と IL-6 受容体抗体の併用療法は進行性腎細胞癌治療における新たな治療の選択肢の一つとして提案される。</p> | |

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成26年2月3日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 : 小黒 俊樹 (泌尿器科学講座)

学位論文題名 : 腎細胞癌における IL-6 の役割及び Tocilizumab (抗 IL-6 受容体抗体) と interferon- α (IFN- α) との併用投与による癌増殖能の抑制効果についての検討

本研究は、IFN- α 抵抗性の腎細胞癌株 (786-O 株) における IL-6 の役割について、SOCS3 発現との関連を明らかにし、さらに同細胞株における IFN- α と抗 IL-6 受容体抗体の併用投与の有効性を *in vitro* と *in vivo* で証明したものである。

申請者の所属講座では、これまでの研究成果として IFN- α 抵抗性をもつ腎細胞癌において、SOCS3 の発現亢進が STAT-1 のリン酸化を抑制し、治療抵抗性としている可能性を報告してきている。この現象に対して申請者は、

- ① IL-6 が SOCS3 の発現を誘導して IFN- α 抵抗性を引き起こしている。
- ② IFN- α に抗 IL-6 受容体抗体を併用することで IL-6 による SOCS3 の発現を抑制し、IFN- α 感受性を回復できる。

との仮説を立案し、その証明のための研究を行った。研究は分子生物学、細胞生化学、病理組織細胞学的手法を用いて遂行された。データの算出法や表示法は適切であり、それに基づいた論理的な考察が行われ、仮説を証明し得た。

既知の現象に対する申請者の鋭い洞察に基づいた仮説の立案、証明に至るまでの研究の組み立て方、実験結果に対する論理的な解釈はいずれも見事であり、学位授与に十分値する内容であった。

本研究は、腎細胞癌株を用いた研究成果であるが、IFN- α 抵抗性を示す症例に対しても抗 IL-6 受容体抗体との併用による新たな治療法の可能性を示すものであり、臨床医学的重要度も高い。よって、本申請論文は医学博士の学位論文に

値すると判断された。

本学位申請論文の審査会は、平成26年1月15日の大学院医学研究科委員会において行われた。審査会では申請者によって研究成果が明確に発表され、審査委員からの質疑に対して的確な応答がなされた。

| | | |
|--------|----|-------|
| 論文審査委員 | 主査 | 関根 英治 |
| | 副査 | 北條 洋 |
| | 副査 | 青田 恵郎 |